

# Assessments und Outcome-Parameter bei axialer Spondyloarthritis

## Assessment and Outcome Parameters in Patients with Axial Spondyloarthritis

### Autoren

Uta Kiltz<sup>1,2</sup>, Styliani Tsiami<sup>1,2</sup>, David Kiefer<sup>1,2</sup>, Xenofon Baraliakos<sup>1,2</sup>, Björn Bühring<sup>1,2</sup>, Jürgen Braun<sup>1,2</sup>

### Institute

- 1 Rheumatologie, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne
- 2 Medizinische Fakultät, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

### Schlüsselwörter

spondyloarthritis, outcome, assessment

### Key words

spondyloarthritis, outcome, assessment

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0982-3633>

Online-Publikation: 24.9.2019

Akt Rheumatol 2019; 44: 332–338

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

### Korrespondenzadresse

PD Uta Kiltz

Rheumatologie

Rheumazentrum Ruhrgebiet

Claudiusstraße 45

44649 Herne

Tel.: +49/232/5592 131, Fax: +49/232/5592 136

uta.kiltz@elisabethgruppe.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die standardisierte Erfassung der klinischen Manifestation und Patienten-berichteter Endpunkte (heute international gebräuchlich Outcomes) von Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) ist notwendig, um die Erkrankung hinsichtlich Ausmaß und Aktivität der Erkrankung so objektiv wie möglich abbilden zu können und damit die Grundlage für klinische Ent-

scheidungen zu schaffen. Die standardisierte Erfassung bezieht sich auf Domänen wie Krankheitsaktivität, Lebensqualität, Funktions- und Erwerbsfähigkeit, aber auch auf einzelne Aspekte wie Schmerzen, Arthritis und Enthesitis. Sowohl die Domänen als auch die Einzelaspekte werden überwiegend als direkt vom Patienten berichtete Endpunkte mittels eines Selbstauskunftsbogens erhoben (patient reported outcomes (PRO)). Ausnahme bildet die Erfassung der entzündlichen Beteiligung von Gelenken und Sehnenansätzen und die körperliche Untersuchung der Wirbelsäulenmobilität. In interventionellen Studien werden Status- oder Response-Kriterien eingesetzt, um die Veränderung, oft ausgedrückt als 20 oder 40%ige Verbesserung, quantitativ erfassen zu können. Die Instrumente sind in den 90er Jahren in Bath und in den letzten 20 Jahren von ASAS (Assessments in Axial Spondyloarthritis International Society) entwickelt worden.

### ABSTRACT

A standardised assessment of outcomes in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) is necessary in order to assess clinical manifestation, disease activity and severity as objectively as possible. The standardised assessment refers to domains such as disease activity, quality of life, functional capacity and employment, but also to individual aspects such as pain, arthritis and enthesitis. The domains as well as the individual aspects are mainly collected as patient-reported outcomes (PROs), with the exception of the clinical examination of joints, entheses and the spine. In clinical trials, status or response criteria are used to quantify the change, often referred to as a 20% or 40% improvement. The instruments were developed in Bath in the 1990s and by ASAS (Assessments in Axial Spondyloarthritis International Society) in the past 20 years.

## Einleitung

Der Begriff Spondyloarthritis (SpA) umfasst eine partiell heterogene Gruppe von rheumatischen Erkrankungen, die einige charakteristische Gemeinsamkeiten aufweisen: neben Entzündungen im Achsenskelett (Sakroiliitis, Spondylitis) kommt es auch zur Entzündung peripherer Gelenke (Arthritis) und Sehnenansätze (Enthesi-

tis). Vor allem bei der axialen SpA (axSpA) besteht eine starke Assoziation mit dem MHC Klasse I Antigen HLA B27 [1]. Im Verlauf der Entzündung im Achsenskelett bei axSpA entstehen als wahrscheinliche Folge nicht-supprimierter Entzündung strukturelle Veränderungen in den Sakroiliakgelenken und der Wirbelsäule, wodurch Syndesmophyten und Ankylosierungen entstehen können.

Eine eingeschränkte Beweglichkeit der Wirbelsäule und des Thorax ist pathognomonisch für die axSpA, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien bei der ankylosierenden Spondylitis (AS). Dieser historisch etablierte Terminus ist nahezu synonym mit der aus Klassifikationsgründen von der nicht-röntgenologische axSpA (nr-axSpA) zu differenzierenden Subgruppe röntgenologische axSpA (r-axSpA). Hierbei ist das wesentliche Unterscheidungsmerkmal das Vorhandensein von definitiven strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakgelenken. Die klinischen Hauptsymptome der Patienten mit axSpA sind entzündlicher Rückenschmerz, Steifigkeit und eingeschränkte Beweglichkeit – Symptome, die überwiegend nicht objektiv erfasst werden können und deswegen als Patientenberichtete Endpunkte (PRO; patient-reported outcome) eine wichtige Rolle im Management der Patienten mit axSpA spielen.

Outcome-Parameter sind für zentrale Symptome wie Schmerz und Enthesitis, aber auch für Domänen wie Krankheitsaktivität, Funktionsfähigkeit und Beweglichkeit sowie Lebensqualität und soziale Partizipation entwickelt worden (► **Tab. 1**).

Assessments in Axial Spondyloarthritis International Society (ASAS) hat ein sogenanntes Core Set von Outcome Parameter publiziert, welches neben subjektiven Symptomen wie Schmerz und Abgeschlagenheit auch die Erfassung der Wirbelsäulenmobilität und Funktionsfähigkeit sowie der radiologischen Progression umfasst (► **Abb.1**) [2]. Die im Core Set aufgelisteten Outcome Parameter werden als obligate Parameter verstanden, die regelmäßig erhoben werden sollten.

Die Domänen werden aktuell überarbeitet, um neuere Erkenntnisse zu implementieren und auch um eine stärkere Patientenpartizipation zu ermöglichen.

Ziel dieses Artikels ist es, einen Überblick über die verfügbaren Verfahren zu Outcome-Parameter bei Patienten mit axSpA zu geben. Auf die standardisierte Erfassung der radiologischen Progression wird in Kapitel XY erläutert (siehe Prof Poddubnyy).

## Erfassung einzelner klinischer Symptome (Einzeldomänen)

Die Angaben zu den einzelnen klinischen Symptome, wie allgemeiner Schmerz, globales Patientenurteil und Müdigkeit (Fatigue; BAS-DAI-Frage 1) können jeweils mit einer numerischen Rating-Skala erfasst werden, wobei 0 den bestmöglichen und 10 den schlechtesten möglichen Zustand bedeutet. (► **Abb. 2**). Die Abbildung mittels einer visuellen Analogskala (VAS, oft als 0–100 mm Variante) ist ebenfalls möglich, jedoch fehleranfälliger in der Reproduzierbarkeit exakt metrischer Ergebnisse, sodass ASAS die Erhebung mittels einer NRS favorisiert.

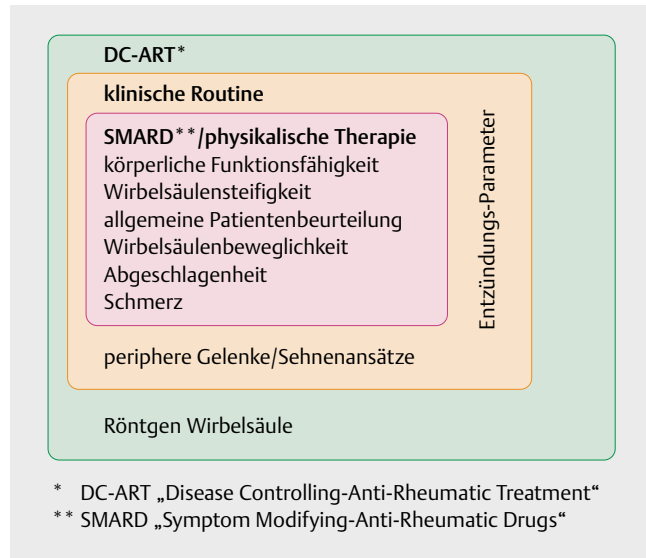
Zur Erfassung des Gelenk- und Sehnenansatzstatus werden außerhalb der klinischen Routine der Gelenkstatus (als 44 oder 66/68 Gelenkbeurteilung) und validierte Scores zur Erfassung der Enthesitis (MASES, SPARCC, LEI) verwendet. In der klinischen Routine steht die Erfassung und kritische Wertung des Druckschmerzes, der Palpation und der Überprüfung des Bewegungsumfanges des schmerzhaften Gelenkbereiches an erster Stelle. Bei multiplen durchschmerzhaften Sehnenansatzstellen ist die Abgrenzung zwischen multilokulärer Enthesitis und der Fibromyalgie von besonderer Wichtigkeit und der Verdacht auf eine entzündliche Manifestation sollte bei Unklarheit ggf auch durch bildgebene Maßnahmen untermauert werden.

► **Tab. 1** Parameter und Messinstrumente bei der axialen Spondyloarthritis.

Domäne	Instrument
<b>Einzeldomänen</b>	
Schmerz	Visuelle Analogskala (VAS) oder Numerische Rating Skala (NRS) – nächtlicher Wirbelsäulenschmerz während der letzten Woche wegen AS VAS – Wirbelsäulenschmerz während der letzten Woche wegen AS
Periphere Gelenke	Anzahl geschwollener Gelenke (66 Gelenke)
Enthesitis	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index (SPARCC), Leeds Enthesitis Index (LEI)
Abgeschlagenheit (Fatigue)	Visuelle Analogskala (VAS) oder Numerische Rating Skala (NRS) – Fatigue letzte 7 Tage
Allgemeines Patientenurteil	VAS – letzte Woche
<b>Zusammengesetzte Domänen</b>	
Krankheitsaktivität	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)
	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)
Körperliche Funktionsfähigkeit und Beweglichkeit	Wirbelsäulenuntersuchung und standardisierte Erfassung der Wirbelsäulenmobilität (BASMI)
	Bath Ankylosing Spondylitis (BASFI)
Lebensqualität und soziale Partizipation	SF-36
	EQ5D
	ASAS HI
	AS-QoL
Erwerbsfähigkeit	WPAI

Der 66/68 Gelenkstatus bewertet 66 Gelenke hinsichtlich des Vorhandenseins von Schwellungen und 68 Gelenke hinsichtlich des Vorhandenseins von Druckschmerz. In dieser Gelenkzählung sind die temporomandibulären, sternoklavikulären, akromioclaviculären, Schulter-, Ellbogen-, Hand-, metacarpophalangeale (MCP), proximalen interphalangealen (PIP), distalen interphalangealen (DIP), Hüft-, Knie-, Sprung-, Tarsus-, metatarsophalangealen (MTP) und interphalangealen Gelenke von die Füße enthalten. Die Hüftgelenke können nur auf Schmerz bewertet werden – aber nicht auf Schwellungen.

Der 44 Gelenke umfassende Gelenkstatus bezieht sich auf die Untersuchung geschwollener Gelenke der Extremitäten und des sternoclaviculären Gelenkes. Die temporomandibulären, DIP und Hüftgelenke sowie der Tarsus werden nicht untersucht. Der Mastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) ist ein scoring System für Enthesitis bei Patienten mit SpA [3]. Zu den bewerteten Enthesen gehören die 1. und 7. Costochondralgelenke, die posterior superior iliac spine, die anterior superior iliac spine, die Crista iliaca, die Proximal Achillessehne und der 5. Processus spinosus vertebrae. Dokumentiert wird die Anwesenheit oder Abwesenheit von Schmerzen an der 13 untersuchten Enthesen. Der MASES erhebt enthesiale Schmerzen überwiegend am Achsenskelettsystem, im Gegensatz zum Leeds Enthesitis Index (LEI) und SPARCC Scoring (siehe unten). Wegen der Bevorzugung des Rückens wird der MASES trotz positiver Evaluation nicht als „offizielles“ ASAS-Instrument zur Bewertung der Sehnenansätze empfohlen.



► **Abb. 1** ASAS/OMERACT Core Domains. Quelle: Van der Heijde D, Calin A, Dougados M et al. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol 1999; 26: 951–954.

Beim LEI, der spezifisch für PsA-Patienten entwickelt wurde, werden die Enthesen an den lateralen Epikondylen, den medialen Femurkondylen und den Achillessehnen bilateral ausgewertet [4]. Dokumentiert wird die An- oder Abwesenheit von Schmerzen an den 6 untersuchten Enthesen. Durch die reduzierte Anzahl an zu untersuchenden gelenknahen Regionen ist die Änderungssensitivität geringer als beim MASES oder beim SPARCC.

Beim Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index wird die Anwesenheit oder Abwesenheit von Schmerzen an 8 Enthesen bilateral untersucht (insgesamt n = 16): Achillessehne, Plantarfaszie, Quadrizepsansatz an der Patellasehne, Patellarsehneninsertion am inferioren Patellapol, Supraspinatusansatz am Humerus, mediale und laterale Epikondyli und Trochanter major [5].

Aufgrund der oben beschriebenen konzeptionellen Unterschiede eignet sich der MASES eher für Patienten mit einer Achsenskelettmanifestation, wohingegen LEI und SPARCC Score eine größere diskriminatorische Kapazität bei Patienten mit peripherer SpA zeigen [6].

(Allgemeiner Schmerz)  
Wie beurteilen Sie Ihre Schmerzen für den Zeitraum der letzten 7 Tage?

Keine Schmerzen  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 unerträgliche Schmerzen

(Globales Patientenurteil)  
Wie hoch war die Krankheitsaktivität Ihrer Spondyloarthritis im Mittel während der letzten Woche?

Inaktiv  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 sehr aktiv

(Fatigue)  
Wie würden Sie Ihre allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung in der letzten 7 Tagen beschreiben?

Keine Müdigkeit/Eerschöpfung  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 sehr starke Müdigkeit/Eerschöpfung

► **Abb. 2** Einzelfragen zu Schmerz, Globalbeurteilung und Fatigue.

## Zusammengesetzte Domänen

### Krankheitsaktivität

Um die Krankheitsaktivität standardisiert zu erfassen, steht eine Reihe von Verfahren zur Verfügung: Fragebögen mit mehreren Fragen (z. B. Bath Ankylosing Spondylitis (AS) Disease Activity Index (BASDAI) [7]) oder Einzelfragen (z. B. Rückenschmerz oder Patientenglobalbeurteilung), Laborparameter (z. B. C-reaktives Protein (CRP)) oder zusammengesetzte Assessments (z. B. AS Disease Activity Index (ASDAS) [8]).

### Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Beim BASDAI handelt es sich um einen Patienten-Selbstausskunftsbogen, welcher die Krankheitsaktivität anhand von 5 Domänen erhebt (Gelenk- Rückenschmerzen, Müdigkeit, Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke und Morgensteifigkeit [7]). Die insgesamt 6 Fragen werden auf einer numerischen Ratingskala (NRS) von 0–10 beantwortet (0 = keine Einschränkung, 10 = volle Einschränkung). Der Summenwert liegt zwischen 0 (keine Krankheitsaktivität) und 10 (sehr stark erhöhte Krankheitsaktivität) und umfassen den Zeitraum der letzten 7 Tage. Ein BASDAI Wert  $\geq 4$  wird als hohe Krankheitsaktivität gewertet [9]. Die als miniBASDAI bezeichnete Version des BASDAI Fragebogens mit lediglich 4 Fragen (Fragen 3 und 4 (periphere Gelenke und Entesen) werden nicht gestellt) hat sich nicht durchgesetzt. Der Fragebogen wird sowohl in der klinischen Routine als auch in Studien verwendet und die Verwendung des BASDAIs ist in beiden Settings gut etabliert. In einer niederländischen Kohorte mit AS Patienten konnte gezeigt werden, dass die Schwankung der BASDAI Werte im Langzeitverlauf erheblichen individuellen Schwankungen unterliegt [10].

Es ist wichtig zu erwähnen, dass Komorbiditäten das Antwortverhalten beeinflussen können. Bei Patienten mit SpA und degenerativem Wirbelsäulenleiden kann durch die Überlagerung des

Symptoms „Rückenschmerz“ die Krankheitsaktivität der axSpA überschätzt werden und bei Patienten mit SpA und Fibromyalgie kann durch die veränderte Schmerzverarbeitung die Krankheitsaktivität der axSpA überschätzt werden. In einer Analyse der Beobachtungsstudie PredictSpA konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von 3 der 5 BASDAI Items mit extremen Werten (definiert als  $\geq 8$ ) eine hohe Spezifität für das Vorhandensein einer Fibromyalgie aufweist [11]. Um eine unangemessenen Behandlungseskalation zu vermeiden ist daher die kritische Wertung des BASDAI Summenscores notwendig.

In Interventionsstudien kann die Änderung der Krankheitsaktivität nach Einleitung einer suffizienten Therapie als BASDAI 50 Response abgebildet werden [12]. In aktuellen Studien ist die BASDAI-50 Response durch die ASAS-Responsekriterien abgelöst worden, die als zusammengesetztes Messinstrument die verschiedenen Facetten der Erkrankung optimaler abbilden (siehe Kapitel 6).

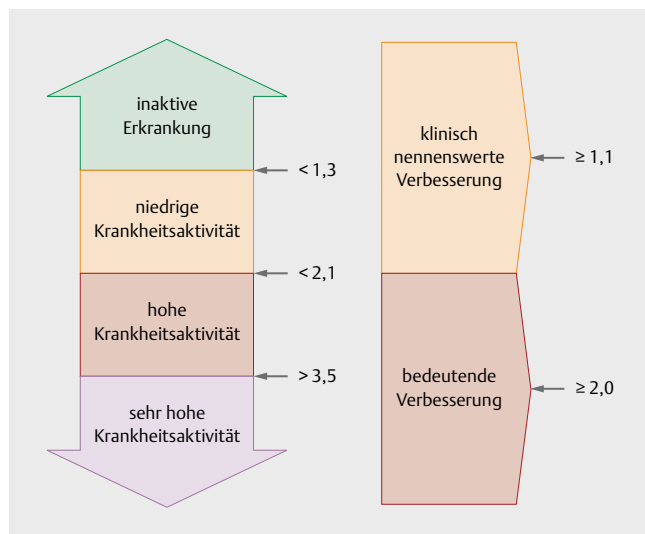
### Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

Basierend auf 3 einzelnen BASDAI-Fragen zu Rücken- und Gelenksbeschwerden sowie Morgensteifigkeit ist der AS Disease Activity Score (ASDAS) unter Einbeziehung des aktuellen CRP-Wertes und des Patientenglobalurteils zur aktuellen Krankheitsaktivität entwickelt worden [8]. Der ASDAS Summenwert liegt zwischen 0 (keine Krankheitsaktivität) und 10 (sehr stark erhöhte Krankheitsaktivität). Ein ASDAS-Wert  $< 1,3$  bezeichnet eine inaktive Erkrankung, 1,3 bis 2,1 eine niedrige Krankheitsaktivität, 2,1 und  $< 3,5$  eine hohe Krankheitsaktivität und  $\geq 3,5$  eine sehr hohe Krankheitsaktivität (► **Abb 3**) [13]. Bei einer Verbesserung des ASDAS Summenscores um  $\geq 1,1$  bzw.  $\geq 2,0$  Punkte handelt es sich um eine klinisch nennenswerte bzw. bedeutende Verbesserung. Eine nennenswerte Verschlechterung der Krankheitsaktivität ist durch  $\geq 0,9$  Punkte des ASDAS Summenscores definiert [14].

Obwohl die psychometrischen Eigenschaften des ASDAS Score dem des BASDAI überlegen sind, beschränkt sich der Einsatz im wesentlichen auf klinischen Studien und hat keinen breiten Einzug in die Routineversorgung gefunden. Im Rheumazentrum Ruhrgebiet ist durch die Implementation der Patientenglobalbeurteilung auf dem BASDAI Bogen eine flächendeckende Erfassung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit axSpA ermöglicht worden und die Auswertung erfolgt analog der bestehenden Struktur zur DAS-28 Berechnung.

### Funktionsfähigkeit und Beweglichkeit

Bei Patienten mit axSpA sind Funktionsfähigkeit und Beweglichkeit eng miteinander verbunden, aber nicht identisch. Unter dem Oberbegriff der Funktionsfähigkeit werden verschiedene Dimensionen wie körperliche, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit subsummiert, deren einzelne Aspekte aus Gründen der Verständlichkeit in diesem Artikel auf die Aspekte körperliche Funktionsfähigkeit (Kapitel 3.2.1.) und globale bzw. soziale Funktionsfähigkeit (Kapitel 3.2.2.) aufgeteilt wird. Unter Beweglichkeit wird die metrische Komponente der Funktionsfähigkeit verstanden. Die körperliche Funktionsfähigkeit wird sowohl durch Krankheitsaktivität als auch durch strukturelle Schäden beeinflusst und diese Einflussparameter sollten daher auch getrennt bewertet werden [15].



► **Abb. 3** ASDAS Trennwerte zu Status und Verbesserung. Quelle: Machado P, Ladewér, Lie E et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis 2011; 70: 47–53.

## Körperliche Funktionsfähigkeit

### Wirbelsäulenuntersuchung und standardisierte Erfassung der Wirbelsäulenmobilität (BASMI)

Von zentraler Bedeutung in der körperlichen Untersuchung ist die Erfassung des Bewegungsausmaßes der Wirbelsäule. Für die meisten Bewegungsebenen von Halswirbelsäule (HWS), Brustwirbelsäule (BWS) und Lendenwirbelsäule (LWS) (Ante-, Lateral- und Retroflexion, Rotation) sind reproduzierbare valide Untersuchungstechniken bekannt. Am bekanntesten ist die Untersuchung nach Schober für die Anteversion der LWS (Vermessung eines definierten Abschnitts der unteren LWS in Normalhaltung und nach Antelexion, normal > 3 cm). Diese ist für kurzfristige Verlaufsuntersuchungen allerdings weniger sensitiv als die Messung der Lateralbeweglichkeit der Wirbelsäule (normal > 10 cm beiderseits). Die Thoraxexkursion misst v. a. den Befall bzw. die noch vorhandene Beweglichkeit der kostosternalen und kostovertebralen Gelenke, die Untersuchung wird mittels eines den Thorax im Bereich des 4. ICR umfassenden flexiblen Maßbandes vor und nach maximaler Ex- bzw. Inspiration bestimmt (normal > 3 cm). Zur Beurteilung der Kyphosierung wird der Hinterhaupt-Wand-Abstand gemessen (normal < 3 cm). Für die Untersuchung der HWS ist die Messung der zervikalen Rotation (mit Goniometer hinter dem sitzenden Patienten) geeignet (normal > 60°). Grundsätzlich ist bei allen Messungen zu beachten, dass die ermittelten Werte altersabhängig variieren [16]. Die Untersuchungen der Wirbelsäulenbeweglichkeit sind zur Verlaufsbeobachtung von Patienten zu empfehlen und sollten regelmäßig erhoben werden wie dies auch in der S3-Leitlinie der DGRh „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ explizit empfohlen wird. [17, 18]. Bei Patienten mit axSpA soll das Ausmaß der Wirbelsäulenbeweglichkeit regelmäßig in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf (z. B. jährlich) dokumentiert werden.

Eine aktive Entzündung der SI-Gelenke (z. B. durch Mennel'sches Zeichen) lässt sich ebenso wenig wie die Ausdehnung und Schwere des Wirbelsäulenbefalls klinisch mit ausreichender Sicherheit feststellen – hier ist eine weitergehende Bildgebung hilfreich (siehe hierzu auch Kapitel Poddubny et al. in diesem Heft).

Das Summenmaß für die Beweglichkeitseinschränkung der Wirbelsäule kann mit Hilfe des BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) erfasst werden, wird aber überwiegend nur in Studien erhoben [19]. Der BASMI erfasst die Beweglichkeit des Patienten und setzt sich zusammen aus der lateralen lumbalen Flexion, dem Tragus-Wand-Abstand, der lumbalen Flexion, dem maximalen Intermalleolarabstand und dem zervikalen Rotationswinkel. Der BASMI-Score ist der Mittelwert aus den 5 Einzelmessungen. Von den 3 verschiedenen BASMI Definitionen wird von ASAS die 10 Stufen oder die lineare BASMI Definition empfohlen.

### Bath Ankylosing Spondylitis (BASFI)

Zur Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit wurden der Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) entwickelt [20]. Der krankheitsspezifische BASFI beinhaltet 10 vom Patienten auszufüllende Fragen zu Alltagstätigkeiten, die in den letzten 7 Tagen ohne Hilfsmittel verrichtet werden konnten, z. B. Socken anziehen, Dinge vom Boden aufheben oder ein hohes Regal erreichen. Die Antwortoptionen werden mittels einer NRS von 0–10 (0 = keine Einschränkung, 10 = sehr starke Einschränkung) erhoben. Aus den Ergebnissen der 10 Fragen wird ein Mittelwert gebildet, wobei 0 keine Einschränkung und 10 sehr stark eingeschränkte körperliche

Funktionsfähigkeit bedeutet. Eine deutsche Fragebogenversion wurde durch Ruof J et al. evaluiert [21].

### Lebensqualität und soziale Partizipation

Zur Erfassung möglicher Einschränkungen der globalen Funktionsfähigkeit, der Lebensqualität und der sozialen Partizipation bei Patienten mit axSpA können generische und Krankheits-spezifische Fragebögen eingesetzt werden. Dabei beziehen sich einige Fragebögen nur auf die Erfassung der Lebensqualität, andere Fragebögen adressieren die globale Funktionsfähigkeit oder fokussieren nur auf einzelnen Aspekte wie z. B. der Erwerbsfähigkeit. In klinischen Studien werden als generische Instrumente der Short Form 36<sup>®</sup> (SF-36) und der „Euroqol 5 Dimensions“ (EQ5D) eingesetzt und als Krankheits-spezifische Fragebögen der ASAS Gesundheitsindex (ASAS HI) zur Erfassung der globalen Funktionsfähigkeit und der AS-Qol zur Erfassung der Lebensqualität [22–25]. In den letzten Jahren ist die Erfassung depressiver Symptome zunehmend in den Fokus gerückt, wobei allerdings zwischen dem Vorhandensein depressiver Symptome und der Manifestation einer Depression unterschieden werden sollte. Depressive Symptome werden zwar in vielen Fragebögen zum Gesundheitsstatus und Lebensqualität mit-erfasst, oft aber nicht als Einzelitem berücksichtigt. Zum Screening depressiver Symptome eignet sich eine Vielzahl an verschiedenen Fragebögen – wobei keiner dieser Fragebögen bei Patienten mit axSpA besonders zu empfehlen ist. In Studie finden unter anderem die Fragebögen Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Patient Health Questionnaire 9 Fragen (PHQ 9) oder Beck Depressions Inventar (BDI) Anwendung.

### SF-36

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen mit 36 Fragen zur Erfassung des Gesundheitsstatus von Patienten und ermöglicht durch eine ebenfalls vorhandene normierte Stichprobe den Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen und dem der Normalbevölkerung [22]. Der SF-36 umfasst als Hauptkomponenten die körperliche und mentale Gesundheit, wobei in vielen Studien konsistent gezeigt werden konnte, dass bei Patienten mit AS sowohl die körperliche (physical component score (PCS)) als auch die mentale (mental component score (MCS)) Gesundheit eingeschränkt ist.

### EQ5D

Die Einschränkung der Gesundheit kann mit dem EuroQol-5D (EQ-5D) in 5 Domänen (Mobilität, Selbstversorgung, Alltagstätigkeiten, Schmerzen und Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst werden [25]. Der generische Fragebogen basiert auf einem präferenzbasiertem Verfahren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und kann in klinischen und gesundheitsökonomischen Studien eingesetzt werden. Im Vergleich zu Präferenzwerten der länderspezifischen Stichproben der Allgemeinbevölkerung, kann der individuelle Gesundheitszustand des axSpA Patienten berechnet werden. Der EQ-5D Wert gibt den Gesundheitszustand des Patienten von 0 (sehr schlechter Gesundheitszustand) bis 1 (bestmöglicher Gesundheitszustand) an. In vielen Studien wird der EQ-5D Wert bei axSpA Patienten mit Werten zwischen 0,6 und 0,8 angegeben. Neben den 5 Domänen gibt der Patient auf einer visuellen Analogskala von 0–100 seine gesundheitsbezogenen Lebensqualität an. Anhand einer online abrufbaren Berechnungsvorlage, können die Antworten des Patienten in einen Indexwert umgerechnet werden (<https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuati->



on-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/). Der EQ-5D-Index kann bei Bewertungen der Quality Adjusted Life Years (QALY) verwendet werden, sowie als alleinstehender Index in gesundheitsökonomischen Evaluationen.

#### ASAS Gesundheitsindex

Um das gesamte Spektrum möglicher Einschränkungen der Funktionsfähigkeit bei Patienten mit SpA zu erfassen wurde von ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis International Society) der ASAS Gesundheitsindex (ASAS HI, ASAS Health Index) entwickelt [23]. Dieser wurde auf der Grundlage der Internationalen Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) entwickelt, um die alltäglichen Einschränkungen der Funktionsfähigkeit und die damit einhergehende Verminderung der Lebensqualität von SpA Patienten erfassen zu können. Der ASAS HI beinhaltet 17 dichotome Items, die unter anderem Kategorien wie Schmerz, emotionale Funktion, Schlaf, sexuelle Funktion, Fortbewegung, Selbständigkeit, Leben in der Gesellschaft und Erwerbsleben abbilden. Der Summenscore des ASAS Gesundheitsindex liegt zwischen 0 (gute Funktionsfähigkeit) und 17 Punkten (schlechte Funktionsfähigkeit). Der Krankheits-spezifische Fragebogen wird überwiegend in Studien eingesetzt.

#### AS-QoL

Bei dem AS-Quality of life (ASQoL) Fragebogen handelt es sich um einen Krankheits-spezifischen Fragebogen mit 18 Fragen [24], der Aspekte der Gesundheits-bezogenen Lebensqualität erhebt. Der Fragebogen ist auf Grundlage der Needs-based Methode entwickelt worden und wird als kostenpflichtiger Fragebogen lediglich in Studien verwendet.

## Erwerbsfähigkeit

Einschränkungen im Erwerbsleben stellen ein vielfältiges Problem im Laufe der Erkrankungszeit dar. Die mögliche Einschränkung bei der Erwerbstätigkeit können mit verschiedenen Selbstauskunfts-bögen erfasst werden, wobei der Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) die weiteste Verbreitung hat [26]. Der WPAI besteht aus 6 Fragen zu aktueller Beschäftigung, Anzahl der wegen SpA versäumten Arbeitsstunden, Anzahl der aus anderen Gründen versäumten Arbeitsstunden, Anzahl der tatsächlich gearbeiteten Stunden und dem Grad der Beeinträchtigung in der Arbeit / Freizeit und bezieht sich auf die letzten 7 Tage vor Beantwortung des Fragebogens. Entsprechend der Angaben werden Aussagen zu 4 Domänen gemacht: versäumte Arbeitszeit (Absenteeism), Beeinträchtigung während der Arbeit (Presenteeism), allgemeine Arbeitsbeeinträchtigung (work impairment) und Beeinträchtigung der Alltagsaktivität (activity impairment). Der WPAI-Score wird für alle Domänen in Prozent berechnet, wobei eine hohe Prozentzahl eine große Einschränkung bedeutet. Die Werte für die Kategorie Absenteismus schwanken zwischen 2 und ca 10 %, die der Kategorie Presenteeismus und Arbeitsbeeinträchtigung zwischen 20 und 40 % und die der Kategorie Beeinträchtigung der Alltagsaktivität zwischen 20 und 50 %. Der WPAI wird sowohl in klinischen als auch in epidemiologischen Studien eingesetzt. Im britischen Biologikaregister konnte gezeigt werden, dass nach Einleitung einer Biologika eine Reduktion der Arbeitsunfähigkeit und eine Abnahme der Arbeits- und Alltagsbeeinträchtigung von bis zu 17 % erreicht werden konnte [27].

## Therapieansprechen mittels ASAS Response-Kriterien

Zur Erfassung des Therapieansprechens wurden die ASAS Response-Kriterien entwickelt, die im Rahmen von Studien benutzt werden [2]. Die ASAS Response-Kriterien beinhalten die vier folgenden Domänen: Patientenglobalbeurteilung, Schmerz, BASFI und Entzündung (Mittelwert von BASDAI Frage 5 und 6). Zur Beurteilung des quantitativen Ausmaßes des Therapieansprechens können ASAS-20 (20 %ige Verbesserung), ASAS-40 (40 %ige Verbesserung), ASAS partielle Remission und ASAS 5/6 Kriterien herangezogen werden. Das ASAS-20 (bzw. ASAS-40) Response-Kriterium ist definiert als eine Verbesserung von mindestens 20 % (bzw. 40 %) und eine absolute Verbesserung von mindestens 1 Einheit in einer Skala 0–10 in mindestens drei der 4 ASAS-Domänen. Die ASAS-partielle Remission ist definiert als ein Wert kleiner 2 auf einer Skala von 0 bis 10 in jeder der 4 ASAS-Domänen. Die ASAS-20 Response schwankt bei Studien mit TNF-Blockern üblicherweise um 65 % und die ASAS-40 Response schwankt zwischen 39 und 48 %. Abhängig vom Ausmaß der Entzündung und Symptombdauer der Patienten kann eine partielle Remission bei 20 bis 60 % der Patienten mit axSpA und insbesondere kurzer Laufzeit erreicht werden [28, 29].

## Zusammenfassung

Es existiert sowohl für die klinische Routine als auch für klinische Studien eine Vielzahl an Outcome Parametern, die je nach muskuloskelettaler Manifestation der axSpA eingesetzt werden, um das Ausmaß und den Schweregrad der Erkrankung erfassen zu können. In der klinischen Routine beschränkt sich der Einsatz von Messinstrumenten vorwiegend auf die Erfassung der Krankheitsaktivität und der körperlichen Funktionsfähigkeit, in klinischen Studien kann je nach Fokus der Studie eine Vielzahl an Domänen standardisiert erfasst werden.

## Interessenkonflikt

UK: Die Entwicklung des ASAS Gesundheitsindex wurde durch ASAS finanziell gefördert. UK ist Vollmitglied von ASAS. Die Förderung bezog sich auf die Projektdurchführung mit Bereitstellung finanzieller Ressourcen für Sachmittel und studienbezogener Tätigkeiten.

## Literatur

- [1] Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017; 390: 73–84
- [2] Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1876–1886
- [3] Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 127–132
- [4] Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 686–691

- [5] Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 948–953
- [6] Mease PJ, Van den Bosch F, Sieper J et al. Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab. *J Rheumatol* 2017; 44: 599–608
- [7] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286–2291
- [8] Lukas C, Landewé R, Sieper J et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 18–24
- [9] Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187–1193
- [10] Essers I, Boonen A, Busch M et al. Fluctuations in patient reported disease activity, pain and global being in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 2014–2022
- [11] Santos-Faria D, Dougados M, Gossec L et al. Evaluation of the performance of extreme patient-reported outcomes as surrogate markers for fibromyalgia in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int* 2019; 39: 141–146
- [12] Rudwaleit M, Listing J, Brandt J et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 665–670
- [13] Machado P, Landewé R, Lie E et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 47–53
- [14] Molto A, Gossec L, Meghnaithi B et al. An Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS)-endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 124–127
- [15] Landewé R, Dougados M, Mielants H et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 863–867
- [16] Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C et al. Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: the MOBILITY study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1218–1224
- [17] Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl 2): 1–44
- [18] Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh). S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen (09.11.2018). Im Internet: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/060-003.html>; Stand 16.09.2019
- [19] Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694–1698
- [20] Calin A, Garrett S, Whitelock H et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281–2285
- [21] Ruof J, Sangha O, Stucki G. Evaluation of a German version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Dougados Functional Index (D-FI). *Z Rheumatol* 1999; 58: 218–225
- [22] Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473–483
- [23] Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 830–835
- [24] Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 20–26
- [25] Hurst NP, Kind P, Ruta D et al. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997; 36: 551–559
- [26] Reilly MC, Gooch KL, Wong RL et al. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 812–819
- [27] Shim J, Jones GT, Pathan EMI et al. Impact of biological therapy on work outcomes in patients with axial spondyloarthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR-AS) and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1578–1584
- [28] Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 101–107
- [29] Landewé R, Sieper J, Mease P et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet* 2018; 392: 134–144